

PCT/JP2004/010542

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

09. 8. 2004

REC'D 30 SEP 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月17日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-275845
[ST. 10/C]: [JP2003-275845]

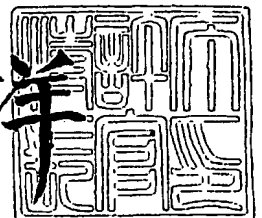
出 願 人
Applicant(s): 参天製薬株式会社
小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月16日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号 出証特2004-3083604

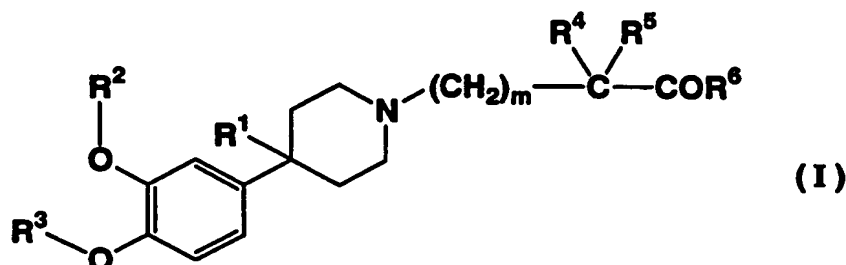
【書類名】 特許願
【整理番号】 P030345
【提出日】 平成15年 7月17日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/451
【発明者】
 【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内
 【氏名】 椎 大介
【発明者】
 【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内
 【氏名】 小田 知子
【発明者】
 【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内
 【氏名】 三宅 秀樹
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社
 内
 【氏名】 藤田 学
【特許出願人】
 【識別番号】 000177634
 【氏名又は名称】 参天製薬株式会社
【特許出願人】
 【識別番号】 000185983
 【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100083149
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 日比 紀彦
【選任した代理人】
 【識別番号】 100060874
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岸本 瑛之助
【選任した代理人】
 【識別番号】 100079038
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 渡邊 彰
【選任した代理人】
 【識別番号】 100069338
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 清末 康子
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 189822
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

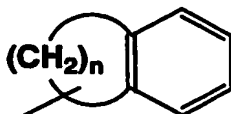
下記一般式 (I)

【化 1】



(式中、 R^1 は、1) 水素原子、または 2) シアノ基を表わし、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、1) C1～8アルキル基、2) C3～7シクロアルキル基、3) C3～7シクロアルキル基で置換されたC1～8アルキル基、4) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～8アルキル基、5) 水素原子、6) フェニル基で置換されたC1～8アルキル基、7) C1～8アルコキシ基で置換されたC1～8アルキル基、または 8)

【化 2】



(基中、 n は 1～5 を表わす。) を表わし、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、1) 水素原子、または 2) C1～8アルキル基を表わし、または R^4 および R^5 は、結合している炭素原子と一緒にあってC3～7の飽和炭素環を表わし、 R^6 は、1) 水酸基、2) C1～8アルコキシ基、3) $-NHOH$ 基、または 4) フェニル基で置換されたC1～8アルコキシ基を表わし、 m は 0 または 1～4 の整数を表わす。) で示されるピペリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する掻痒治療剤。

【請求項 2】

ピペリジン誘導体が、{4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸である請求項 1 記載の掻痒治療剤。

【請求項 3】

掻痒が眼掻痒である請求項 1～2 記載の掻痒治療剤。

【請求項 4】

剤型が液剤である請求項 1～2 記載の掻痒治療剤。

【請求項 5】

剤型が外用剤である請求項 1～2 記載の掻痒治療剤。

【請求項 6】

液剤が点眼剤である請求項 4 記載の掻痒治療剤。

【請求項 7】

外用剤が軟膏である請求項 5 記載の掻痒治療剤。

【請求項 8】

軟膏が眼軟膏である請求項 7 記載の掻痒治療剤。

【請求項 9】

有効成分を 0.01～1% (w/v) 含有する点眼剤である請求項 6 記載の掻痒治療剤。

【請求項 10】

哺乳動物に有効量の請求項 1 記載の一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体またはその塩を投与することを特徴とする掻痒の治療方法。

【請求項 11】

掻痒治療剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体またはその塩の使用。

【書類名】 明細書**【発明の名称】** ピペリジン誘導体を有効成分とする掻痒治療剤**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ピペリジン誘導体を有効成分として含有する掻痒治療剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

かゆみは、皮膚や粘膜の表皮－真皮接合部に存在するかゆみ受容器が、伝達物質（掻痒惹起物質）により刺激され、その刺激が中枢神経に伝えられ、かゆみとして感じられている。かゆみを誘発させる伝達物質としては、例えばヒスタミン、キニン、胆汁酸塩、サブスタンス P、プロスタグランジンなどが広く知られている。アレルギー的要因によるかゆみは、マスト細胞などから遊離されるヒスタミンなどの伝達物質が関与していると推察され、抗アレルギー剤よりも抗ヒスタミン剤が強力な効果を示すことが知られている。

【0003】

掻痒としては、例えば人間や動物に生じる眼掻痒、皮膚掻痒、耳鼻掻痒、全身性掻痒などが知られている。眼掻痒は、花粉、ほこり、ダニ、カビ、ペットの毛、コンタクトレンズ、化粧品などが原因となって、目、まぶた、まぶたの縁などがかゆくなる疾患であり、また、目を掻くことにより結膜が充血したり、結膜の乳頭が発赤・増殖する。重症になると角膜や強膜に病変が現れ、春季カタルへと進行することもある。

【0004】

ところで、特許文献1は、PDE4阻害活性を有するピペリジン誘導体に関するものであり、その明細書には、これらのピペリジン誘導体が、腎炎等の炎症性疾患、アレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患、自己免疫疾患などの治療剤として有効であることが記載されている。しかし、上記特許文献1に記載されたピペリジン誘導体が、アレルギー性疾患に伴う最も主要な症状であるかゆみに対し有効性を示すことは全く記載されていない。

【特許文献1】 国際公開第02/14280号パンフレット

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

上記特許文献1に記載されたピペリジン誘導体は、医薬として種々の薬理効果を有することが知られているが、さらに新たな薬理効果として痒みに対する有効性を見い出すことは興味ある課題である。

【課題を解決するための手段】**【0006】**

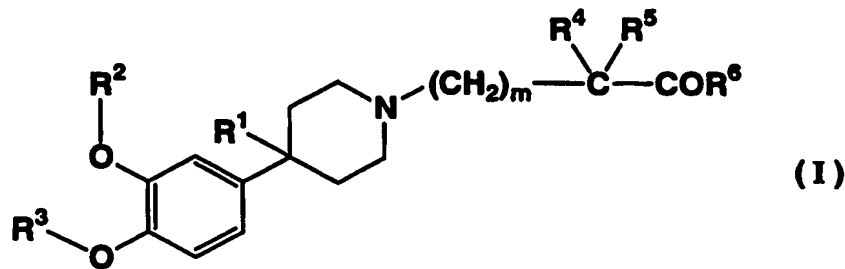
本発明者等は、上記目的を達成すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示されるピペリジン誘導体が優れた掻痒抑制作用を発揮することを見い出し、本発明に至った。また、本発明者らは一般式（I）で示されるピペリジン誘導体のうち、 $\{4\text{-シアノ}-4\text{-}[\text{3-(シクロペンチルオキシ)}-4\text{-(ジフルオロメトキシ)}\text{フェニル}]\text{ピペリジン}-1\text{-イル}\}$ 酢酸が特に眼掻痒に対して優れた抑制作用を有することも見出し、本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は、

（1） 下記一般式（I）

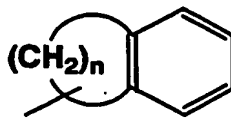
【化1】



【0008】

(式中、 R^1 は、1) 水素原子、または 2) シアノ基を表わし、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、1) C1～8アルキル基、2) C3～7シクロアルキル基、3) C3～7シクロアルキル基で置換されたC1～8アルキル基、4) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～8アルキル基、5) 水素原子、6) フェニル基で置換されたC1～8アルキル基、7) C1～8アルコキシ基で置換されたC1～8アルキル基、または 8)

【化2】



【0009】

(基中、 n は 1～5 を表わす。) を表わし、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、1) 水素原子、または 2) C1～8アルキル基を表わし、または R^4 および R^5 は、結合している炭素原子と一緒に C3～7 の飽和炭素環を表わし、 R^6 は、1) 水酸基、2) C1～8アルコキシ基、3) $-NHOH$ 基、または 4) フェニル基で置換されたC1～8アルコキシ基を表わし、 m は 0 または 1～4 の整数を表わす。) で示されるピペリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する掻痒治療剤、

(2) ピペリジン誘導体が、[4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル]酢酸である前項(1)記載の掻痒治療剤、

(3) 掻痒が眼掻痒である前項(1～2)記載の掻痒治療剤、

(4) 剤型が液剤である前項(1～2)記載の掻痒治療剤、

(5) 剤型が外用剤である前項(1～2)記載の掻痒治療剤、

(6) 液剤が点眼剤である前項(4)記載の掻痒治療剤、

(7) 外用剤が軟膏である前項(5)記載の掻痒治療剤、

(8) 軟膏が眼軟膏である前項(7)記載の掻痒治療剤、

(9) 有効成分を 0.01～1% (w/v) 含有する点眼剤である前項(6)記載の掻痒治療剤、

(10) 哺乳動物に有効量の前項(1)記載の一般式(I)で示されるピペリジン誘導体またはその塩を投与することを特徴とする掻痒の治療方法、

(11) 掻痒治療剤を製造するための前項(1)記載の一般式(I)で示されるピペリジン誘導体またはその塩の使用に関する。

【0010】

一般式(I)中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体である。C1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。ハロゲン原子とは塩

素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。C 3～7シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル基である。R⁴ および R⁵ が結合している炭素原子と一緒にあって表わす C 3～7 の飽和炭素環とは、C 3～7シクロアルキル基、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル基である。

【0011】

本発明のピペリジン誘導体には、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0012】

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ (土類) 金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒 (エタノール等) 等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

【0013】

一般式 (I) 中、R¹ としては、好ましくはシアノ基であり、R² としては、好ましくは C 1～8 アルキル基、C 3～7 シクロアルキル基、または C 3～7 シクロアルキル基で置換された C 1～8 アルキル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロプロピルメチル基であり、R³ としては、好ましくは C 1～8 アルキル基、または 1～3 個のハロゲン原子で置換された C 1～8 アルキル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、またはジフルオロメチル基であり、R⁴ および R⁵ としては、好ましくは水素原子であり、R⁶ としては、好ましくは水酸基または -NH₂ 基であり、特に好ましくは水酸基である。一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体として好ましくは 4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル酢酸またはその水和物 (水和物として好ましくは 1 水和物である) である。

【0014】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩は国際公開第 02/14280 号明細書記載の方法に従って製造することができる。

【0015】

また、本発明の掻痒治療剤は、1) 該本発明の剤の治療効果の補完および/または増強、2) 該本発明の剤の動態・吸収改善、投与量の低減、および/または 3) 該本発明の剤の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0016】

本発明の剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっているもよい。

【0017】

該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の剤と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間などにより適宜選択することができる。例えば、本発明の剤1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせ投与してもよい。また、本発明の剤の治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0018】

該他の薬剤としては、例えば、ステロイド性抗炎症剤(例えば、デキサメサゾン、プレドニゾンなど)、非ステロイド性抗炎症剤(例えば、ジクロフェナクナトリウム、プラノプロフェンなど)、抗アレルギー剤(例えば、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウムなど)、抗ヒスタミン剤(例えば、塩酸ジフェンヒドラミンなど)、緑内障用薬(例えば、塩酸ピロカルピン、サリチル酸フィゾスチグミン、チモロール、イソプロピルウノプロストンなど)、抗生物質(例えば、硫酸ゲンタマイシン、硫酸フラジオマイシン、トブラマイシン、スルベニシリン、セフメノキシム、エリスロマイシン、コリスチン、オキシテトラサイクリン、ポリミキシンB、クロラムフェニコール、ミクロノマイシン、ジベカシン、シソマイシンなど)、抗菌剤(例えば、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、エノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸三水合物、ピペミド酸、フレロキサシン、レボフロキサシンなど)、抗ウイルス剤(例えば、イドクスウリジン、アシクロビルなど)、抗真菌剤(例えば、ピマリシン、フルコナゾール、ミコナゾール、アムホテリシンB、フルシトシン、イトラコナゾールなど)等が挙げられる。

【0019】

本発明のピペリジン誘導体は、人間および動物に生じる眼掻痒、皮膚掻痒、耳鼻掻痒、全身性掻痒などの掻痒に対して治療・抑制効果を奏する。より好ましくは、眼掻痒の治療剤として用いられる。

【0020】

本発明における眼掻痒は、花粉、ほこり、ダニ、カビ、ペットの毛、コンタクトレンズ、化粧品、眼外傷などが原因となって、目、まぶた、まぶたの縁などがかゆくなる疾患であり、眼掻痒にはアレルギー性結膜炎、春季カタル、アトピー性角結膜炎、感染性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、結膜炎、角膜ヘルペス、角膜潰瘍などの種々眼疾患や眼科手術などに伴って発症するものも含まれる。

【0021】

本発明の掻痒治療剤は、後述する眼掻痒抑制試験の結果から明らかなように、痒みに対して優れた掻痒抑制効果を発揮する。

【0022】

本発明の掻痒治療剤は、必要に応じて、医薬として許容される添加剤を加え、単独製剤または配合製剤として汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

【0023】

また、本発明の掻痒治療剤および併用剤は、非経口でも、経口でも投与することができる。経口剤としては、例えば、内服用液剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤）、内服用固形剤（例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤）等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤（例えば、注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、点眼剤（例えば、水性点眼剤（水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等）、非水性点眼剤（非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等））等）、外用剤（例えば、軟膏（眼軟膏等）、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、発布剤、リニメント剤等）、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点鼻剤、坐剤（例えば、直腸坐剤、膣坐剤）等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

【0024】

経口剤としての内服用液剤は、例えば、有効成分を一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化されることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

【0025】

経口剤としての内服用固形剤は、例えば、有効成分を賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。

【0026】

非経口剤としての外用剤は公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。例えば、軟膏剤は有効成分を基剤に研和、または熔融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレスイン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0027】

ゲル剤は、例えば有効成分をを基剤に熔融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶ

れ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0028】

クリーム剤は、例えば有効成分を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0029】

湿布剤は、例えば有効成分を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0030】

貼付剤は、例えば有効成分を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0031】

リニメント剤は、例えば有効成分を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0032】

噴霧剤、およびスプレー剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

【0033】

吸入剤には、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は、例えば吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0034】

非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロ

ピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0035】

眼搔痒治療剤として用いる場合の好ましい投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、錠剤等が挙げられるが、より好ましくは点眼剤または眼軟膏である。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤であれば、添加物として、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、保存剤等を適宜配合することができる。また、pH調節剤、増粘剤、分散剤などを添加し、薬物を懸濁化させることによって、安定な点眼剤を得ることもできる。

【0036】

等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

【0037】

緩衝剤としては例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 ϵ -アミノカプロン酸等を挙げることができる。

【0038】

pH調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

【0039】

可溶化剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等を挙げることができる。

【0040】

増粘剤、分散剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を、また、安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

【0041】

保存剤（防腐剤）としては、例えば汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせ使用することもできる。

【0042】

本発明の搔痒治療剤を含有する点眼剤は、pHを4.0～8.5に設定することが望ましく、また、浸透圧比を1.0付近に設定することが望ましい。

【0043】

搔痒治療剤として用いる場合の有効成分の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば、好ましくは1mg～100mg、より好ましくは5mg～30mgを1日1～数回（例えば、1～3回）投与すればよい。点眼剤であれば好ましくは0.001～10%（w/v）、より好ましくは0.01～1%（w/v）の濃度のものを1回量1～数滴を1日1～数回（例えば、1～8回）点眼すればよい。また、眼軟膏であれば好ましくは0.001～10%（w/w）、より好ましくは0.01～1%（w/w）の濃度のものを1日1～数回（例えば、1～4回）塗布すればよい。

【0044】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量よ

り少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0045】

以下に、薬理試験および製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0046】

【薬理試験】

アルブミン誘発眼搔痒モデルを用いて、本発明のピペリジン誘導体の眼搔痒抑制作用を検討した。

【0047】

1. アルブミン誘発眼搔痒モデルを用いた眼搔痒抑制試験

(実験方法)

水酸化アルミニウムゲル吸着オブアルブミン ($20 \mu\text{g}/\text{mL}$) を生理食塩液に溶解し、5週齢の雄性Hartley系モルモットの両眼球結膜下に、それぞれ $100 \mu\text{L}$ ずつ注射し、能動感作を行った。感作後14日目に、オブアルブミン 1.0% (W/V) の生理食塩液を $10 \mu\text{L}/\text{眼}$ ずつ両眼に点眼投与した。

【0048】

被験化合物として、0.01% (W/V) および 0.1% (W/V) の {4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル} 酢酸 (以下「化合物A」とする) を 0.1% ヒドロキシプロピルメチルセルロースに懸濁させた溶液を調製して、オブアルブミン点眼投与の30分前に、上記モルモットの両眼にそれぞれ $10 \mu\text{L}/\text{眼}$ ずつ点眼投与した。なお、コントロールとして 0.1% ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた。

【0049】

オブアルブミン点眼後60分間のモルモットの行動をビデオ撮影し、各被験化合物溶液およびコントロールを点眼した場合のそれぞれの眼引っ掻き回数をカウントすることにより眼搔痒抑制作用を評価した。表1は、下式に従って算出したコントロールに対する眼引っ掻き行動抑制率 (平均値) を示す。なお、例数は各8眼である。

【0050】

眼引っ掻き行動抑制率 = $100 - ([\text{被験化合物の眼引っ掻き回数}] \div [\text{コントロールの眼引っ掻き回数}]) \times 100$

【表1】

被験化合物	眼引っ掻き回数 (回)	眼引っ掻き行動抑制率 (%)
化合物A (0.1%)	29.0	57.4
化合物A (0.01%)	44.6	34.4
コントロール	68.0	—

【0051】

(実験結果)

表1から明らかなように、化合物A: {4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル} 酢酸を点眼投与したモルモットの眼引っ掻き回数は、コントロールに比べて著しく減少し、その程度は被験化合物の濃度にほぼ依存する。上記結果より、一般式(I)で示されるピペリジン誘導体が優れた眼搔痒抑制作用を有することが明らかとなった。

【0052】

【製剤例】

本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

【0053】

1. 点眼剤

以下の処方 of 点眼剤を汎用される方法を用いて調製する。

【0054】

処方例 1

100 ml 中

化合物 A	100 mg
濃グリセリン	500 mg
ポリソルベート 80	200 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	適量
1 N 水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

【0055】

処方例 1 と同様にして、化合物 A を 100 ml 中に 10 mg、50 mg、1000 mg 含有する点眼剤を調製することができる。また、化合物 A に代えて、本発明の他のピペリジン誘導体を用いることができる。

【0056】

2. 眼軟膏

以下の処方 of 眼軟膏を汎用される方法を用いて調製する。

【0057】

処方例 2

100 g 中

化合物 A	60 mg
流動パラフィン	10 g
白色ワセリン	適量

【0058】

処方例 2 と同様にして、化合物 A の添加量を適宜変えることにより、種々の濃度の眼軟膏を調製できる。また、化合物 A に代えて、本発明の他のピペリジン誘導体を用いることができる。

【0059】

薬理試験の結果から明らかなように、一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体は眼掻痒に対して優れた掻痒抑制効果を発揮する。したがって、本発明のピペリジン誘導体は、眼掻痒、皮膚掻痒、全身性掻痒などあらゆる掻痒の治療剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明のピペリジン誘導体の新たな薬理効果（医薬用途）を見い出すこと。

【解決手段】 本発明のピペリジン誘導体は、優れた掻痒抑制効果を有するので、眼掻痒、皮膚掻痒、全身性掻痒などあらゆる掻痒の治療剤として有用である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 7 5 8 4 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 7 7 6 3 4]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号

氏 名

参天製薬株式会社

特願 2003-275845

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名

小野薬品工業株式会社